ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue pré-remplie contient 0,25 mg de ganirelix dans 0,5 ml de solution aqueuse. Le principe actif, le ganirelix (DCI), est un décapeptide synthétique doté d'une haute activité antagoniste de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH). Les acides aminés en position 1, 2, 3, 6, 8 et 10 du décapeptide naturel GnRH ont été substitués, donnant le [N-Ac-D-Nal $(2)^1$, D-pClPhe^2, D-Pal$(3)^3$, D-hArg$(Et2)^6$, L-hArg$(Et2)^8$, D-Ala^{10}]-GnRH d'un poids moléculaire de 1570,4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution aqueuse, limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des pics prématurés d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes en cours d'hyperstimulation ovarienne contrôlée (HOC) dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP).

Dans les études cliniques, Orgalutran a été utilisé en association avec une hormone folliculo-stimulante humaine recombinante (FSH).

4.2 Posologie et mode d'administration

Orgalutran ne doit être prescrit que par un spécialiste ayant de l'expérience dans le traitement de l'infertilité.

Posologie
Orgalutran est administré pour prévenir les pics prématurés de LH chez les femmes en cours d'HOC. L'hyperstimulation ovarienne contrôlée par la FSH peut commencer au 2ème ou au 3ème jour des règles. Orgalutran (0,25 mg) doit être injecté par voie sous-cutanée une fois par jour, en commençant le 5ème ou le 6ème jour de l'administration de FSH en fonction de la réponse ovarienne, c'est-à-dire du nombre et de la taille des follicules en croissance et/ou du taux d'estradiol circulant.
Le début du traitement par Orgalutran peut être retardé en l'absence de croissance folliculaire, bien que l'expérience clinique soit basée sur un début de traitement par Orgalutran au 5ème ou au 6ème jour de l'administration de FSH. Orgalutran et la FSH doivent être administrés approximativement au même moment. Cependant, les préparations ne doivent pas être mélangées et des sites d'injection différents doivent être utilisés.
Les ajustements de dose de FSH doivent être basés sur le nombre et la taille des follicules en voie de maturation, plutôt que sur le taux d'estradiol circulant (voir rubrique 5.1). Le traitement quotidien par Orgalutran doit être poursuivi jusqu'au jour d'obtention d'un nombre suffisant de follicules de taille adéquate. La maturation finale des follicules peut être induite par l'administration de Gonadotrophine Chorionique Humaine (hCG).

Moment de la dernière injection
En raison de la demi-vie du ganirelix, le délai entre deux injections d'Orgalutran, ainsi que celui entre la dernière injection d'Orgalutran et l'injection d'hCG ne doivent pas dépasser 30 heures, dans le cas contraire, un pic prématuré de LH risque de survenir. En conséquence, lorsqu'Orgalutran est injecté au cours de la matinée, le traitement par Orgalutran doit être poursuivi pendant toute la période du traitement par la gonadotrophine, y compris le jour de déclenchement de l'ovulation.
Lorsqu'Orgalutran est injecté au cours de l'après-midi, la dernière injection d'Orgalutran devra être faite dans l'après-midi, la veille du jour de déclenchement de l'ovulation.

Orgalutran s'est avéré sûr et efficace chez les femmes ayant eu plusieurs cycles de traitement.

Le besoin d'un support de la phase lutéale pendant les cycles sous Orgalutran n'a pas été étudié. Dans les études cliniques, le support de la phase lutéale a été fait selon les pratiques habituelles du centre d'étude.

Population pédiatrique
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Orgalutran dans la population pédiatrique.

Insuffisances rénale et hépatique
Les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'étant pas inclus dans les études cliniques, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Orgalutran chez ces sujets. En conséquence, l'utilisation d'Orgalutran est contre indiquée chez les patientes présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration
Orgalutran doit être administré par voie sous-cutanée de préférence dans la cuisse. Pour éviter une lipodystrophie, le point d'injection doit être changé d'une injection à l'autre. La patiente ou son partenaire, peuvent réaliser eux-mêmes les injections d'Orgalutran, à condition qu'ils aient été convenablement formés et qu'ils aient accès à un avis compétent.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité à l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou à tout autre analogue de la GnRH.
- Pathologie modérée ou sévère des fonctions rénale ou hépatique.
- Grossesse ou allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Des précautions particulières doivent être prises chez les femmes présentant des signes et des symptômes de prédisposition allergique. En l'absence de données cliniques, un traitement par Orgalutran n'est pas recommandé chez les femmes présentant des risques importants d'allergie.

- Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) peut survenir pendant ou à la suite d'une stimulation ovarienne. Le SHO doit être considéré comme un risque intrinsèque de la stimulation par une gonadotrophine. Le SHO doit être traité de façon symptomatique, par exemple par du repos, une perfusion par voie intraveineuse d'une solution d'électrolytes ou de colloïdes et de l'héparine.

- Etant donné que les femmes infertiles suivant des techniques d'assistance à la procréation, notamment des fécondations *in vitro* (FIV), présentent souvent des anomalies tubaires, l'incidence des grossesses extra-utérines peut être augmentée. Il est important de confirmer par une échographie précoce que la grossesse est intra-utérine.

- L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) peut être plus élevée qu'après des conceptions spontanées. Ceci semble dû à

des différences au niveau des caractéristiques des parents (par exemple âge de la mère, qualité du sperme) et à une augmentation de l'incidence des grossesses multiples. Dans des études cliniques portant sur plus de 1000 nouveaux-nés, il a été démontré que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés suite à une HOC utilisant Orgalutran était comparable à celle rapportée après HOC utilisant un agoniste de la GnRH.

– La sécurité et l'efficacité d'Orgalutran n'ont pas été établies chez les femmes pesant moins de 50 kg ou plus de 90 kg (voir aussi rubriques 5.1 et 5.2).

– Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par injection, c'est-à-dire sans « sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

La possibilité d'interactions avec des médicaments communément utilisés, y compris les médicaments libérant de l'histamine, ne peut pas être exclue.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Fécondité
Le ganirelix est utilisé chez les femmes traitées par hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des programmes de procréation médicalement assistée. Le ganirelix est utilisé pour prévenir les pics prématurés de LH qui pourraient autrement survenir chez ces femmes pendant la stimulation ovarienne.
Pour la posologie et la méthode d'administration, voir la rubrique 4.2.

Grossesse
Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du ganirelix chez la femme enceinte. Chez les animaux, une exposition au ganirelix au moment de l'implantation a abouti à une résorption de la portée (voir rubrique 5.3). On ignore la pertinence de ces données chez l'homme.

Allaitement
On ignore si le ganirelix est excrété dans le lait maternel.

L'utilisation d'Orgalutran est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Des essais cliniques menés sur 1589 patientes ayant débuté le traitement par Orgalutran au 6ème jour de la stimulation, ont mis en évidence les effets indésirables listés ci-dessous et ont permis d'en déterminer l'incidence.

La liste ci-dessous présente tous les effets indésirables chez les femmes traitées par Orgalutran basés sur l'expérience des études cliniques conformément au système classe-organe MedDRA et à la fréquence : très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100). La fréquence de l'hypersensibilité (très rare, <1/10 000) est issue de l'expérience post-marketing.

Affections du système immunitaire
Très rare : Des cas de réactions d'hypersensibilité, incluant divers symptômes tels que rash, gonflement du visage et dyspnée ont été rapportés chez des patientes traitées par Orgalutran associé à la FSH.

Une aggravation d'un eczéma pré-existant a été rapportée chez un sujet après la première administration d'Orgalutran.

Affections du système nerveux
Peu fréquent : Céphalées (0,4 %).

Affections gastro-intestinales
Peu fréquent : Nausées (0,5 %).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquent : Orgalutran peut entraîner une réaction cutanée locale au point d'injection (essentiellement rougeur, avec ou sans gonflement). Dans les études cliniques, une heure après l'injection, 12 % des patientes traitées par Orgalutran et 25 % des patientes traitées par un agoniste de la GnRH par voie sous-cutanée ont rapporté une réaction cutanée locale modérée ou sévère survenue au moins une fois par cycle de traitement. Les réactions locales disparaissent en général dans les 4 heures suivant l'administration.
Peu fréquent : des malaises ont été rapportés chez 0,3 % des patientes.

Les autres effets indésirables rapportés sont liés à l'hyperstimulation ovarienne contrôlée dans le cadre des techniques d'AMP, notamment douleur pelvienne, distension abdominale, SHO (voir également rubrique 4.4), grossesse ectopique et avortement spontané.

4.9 Surdosage

Un surdosage peut aboutir à une durée d'action prolongée.
Aucune donnée sur la toxicité aiguë d'Orgalutran chez l'homme n'est disponible. Les études cliniques avec administration sous-cutanée d'Orgalutran à des doses uniques allant jusqu'à 12 mg n'ont pas révélé d'effet indésirable systémique. Il a été seulement observé au cours des études de toxicité aiguë chez les rats et les singes, des symptômes de toxicité non spécifique, tels que hypotension et bradycardie, après administration intraveineuse de ganirelix avec, respectivement, plus de 1 et 3 mg/kg.
En cas de surdosage, le traitement par Orgalutran doit être (temporairement) arrêté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones hypophysaires, de l'hypothalamus et analogues, antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines, code ATC : H01CC01.

Orgalutran est un antagoniste de la GnRH, qui module l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique en se liant de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse. De ce fait, une suppression rapide, profonde et réversible des gonadotrophines endogènes survient, sans la stimulation initiale que l'on constate avec les agonistes de la GnRH. A la suite de l'administration de multiples doses de 0,25 mg d'Orgalutran à des femmes volontaires, les concentrations sériques en LH diminuaient au maximum de 74 %, 4 heures après l'injection et celles en FSH et E_2 respectivement de 32 % et 25 %, 16 heures après l'injection. Les taux sériques hormonaux revenaient aux valeurs de pré-traitement dans les 2 jours suivant la dernière injection.

Chez les patientes en cours de stimulation ovarienne contrôlée, la durée médiane du traitement avec Orgalutran était de 5 jours. Pendant le traitement par Orgalutran, l'incidence moyenne des élévations de LH (> 10 UI/l) avec une élévation concomitante de la progestérone (> 1 ng/ml) a été de 1,2 % comparée à 0,8 % pendant le traitement par agoniste de la GnRH. On a observé une tendance à l'augmentation de l'incidence des élévations de LH et de la progestérone chez les femmes présentant un poids corporel élevé (> 80 kg), mais aucun effet sur les résultats cliniques n'a été observé. Cependant, étant donné le faible nombre de patientes traitées à ce jour, un effet ne peut pas être exclu.

En cas de réponse ovarienne importante, résultant soit d'une forte exposition à la FSH au début de la phase folliculaire soit d'une haute réactivité ovarienne, des pics prématurés de LH peuvent survenir plus tôt que le 6ème jour de stimulation. L'initiation du traitement par Orgalutran au 5ème jour de la stimulation peut empêcher ces pics prématurés de LH sans compromettre les résultats cliniques.

Dans les études contrôlées avec Orgalutran, utilisant un protocole long avec un agoniste de la GnRH comme référence, le traitement par Orgalutran a permis une croissance folliculaire plus rapide pendant les premiers jours de stimulation, mais la cohorte de follicules en voie de maturation finale était légèrement plus réduite et a sécrété en moyenne des taux moindres d'estradiol. Ce profil différent de la croissance folliculaire nécessite que les ajustements des doses de FSH soient basés sur le nombre et la taille des follicules en voie de maturation, plutôt que sur le taux d'estradiol circulant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une administration unique sous-cutanée de 0,25 mg, les taux sériques de ganirelix augmentent rapidement et atteignent leurs niveaux maximaux (C_{max}) approximativement de 15 ng/ml en 1 à 2 heures (t_{max}). La demi-vie d'élimination ($t_{½}$) est approximativement de 13 heures et la clairance est d'environ 2,4 l/h. L'excrétion s'effectue par voies fécale (approximativement 75 %) et urinaire (approximativement 22 %). La biodisponibilité d'Orgalutran après administration sous-cutanée est d'environ 91 %.

Les paramètres pharmacocinétiques après administrations sous-cutanées répétées d'Orgalutran (une injection quotidienne) sont comparables à ceux calculés après une dose unique sous-cutanée. Des taux plasmatiques à l'équilibre d'environ 0,6 ng/ml sont atteints en 2 à 3 jours, après administration répétée de 0,25 mg/ jour.

L'analyse pharmacocinétique indique une relation inverse entre le poids corporel et les concentrations sériques d'Orgalutran.

Profil métabolique
Le composant principal circulant dans le plasma est le ganirelix. Le ganirelix est aussi le composant principal trouvé dans l'urine. Les fèces ne contiennent que des métabolites. Les métabolites sont des petits fragments peptidiques formés par hydrolyse enzymatique du ganirelix survenant en des sites limités. Le profil métabolique d'Orgalutran chez l'homme est semblable à celui trouvé chez l'animal.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques, basées sur des études de sécurité pharmacologique, de toxicité et de génotoxicité à doses répétées, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de reproduction réalisées avec le ganirelix chez le rat à des doses allant de 0,1 à 10 µg/kg/jour par voie sous-cutanée et chez le lapin à des doses allant de 0,1 à 50 µg/kg/jour par voie sous-cutanée ont montré une augmentation du taux de résorption des portées dans les groupes de dose les plus élevées. Aucun effet tératogène n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique ;
Mannitol ;
Eau pour préparations injectables.
Le pH peut avoir été ajusté avec de l'hydroxyde de sodium et de l'acide acétique.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues pré-remplies à usage unique (verre siliconé de type I), contenant 0,5 ml de solution aqueuse, stérile, prête à l'emploi, fermées par un piston en caoutchouc. Chaque seringue pré-remplie est munie d'une aiguille protégée par un capuchon en caoutchouc naturel.

Fourni en boîtes contenant 1 ou 5 seringues pré-remplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Examinez la seringue avant utilisation. Utilisez la seringue uniquement si la solution est limpide, ne contient pas de particules et si son conditionnement n'a pas été endommagé.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6,
Postbus 20,
5340 BH Oss,
Pays-Bas.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/130/001, 1 seringue pré-remplie
EU/1/00/130/002, 5 seringues pré-remplies

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 mai 2000
Date du dernier renouvellement : 17 mai 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Organon (Ireland) Ltd,
P.O. Box 2857,
Drynam Road,
Swords,
Co. Dublin,
Irlande.

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6
Postbus 20,
5340 BH Oss,
Pays-Bas.

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 7.0 présentée dans le Module 1.8.1 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 1.0 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'EMEA.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DE L'ETUI – Orgalutran 0,25 mg/ 0,5 ml – 1/ 5 seringues pré-remplies

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Orgalutran 0,25 mg/0,5 ml solution injectable
Ganirelix

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une seringue pré-remplie contient 0,25 mg de ganirelix dans 0,5 ml de solution aqueuse.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: acide acétique, mannitol, eau pour préparations injectables, hydroxyde de sodium et/ou acide acétique pour ajustement du pH.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable, 1 seringue pré-remplie contenant 0,5 ml
Solution injectable, 5 seringues pré-remplies contenant chacune 0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Pour usage unique seulement.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6,
Postbus 20,
5340 BH Oss,
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/130/001 1 seringue pré-remplie
EU/1/00/130/002 5 seringues pré-remplies

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

TEXTE DES SERINGUES PRE-REMPLIES – Orgalutran 0,25 mg/ 0,5 ml

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Orgalutran 0,25 mg/ 0,5 ml solution injectable
Ganirelix
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Orgalutran 0,25 mg/ 0,5 ml solution injectable
Ganirelix

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Orgalutran et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Orgalutran
3. Comment utiliser Orgalutran
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Orgalutran
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE ORGALUTRAN ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Orgalutran appartient au groupe des médicaments appelés « antagonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines » bloquant les effets de l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH). La GnRH régule la libération des gonadotrophines (hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculo-stimulante (FSH)). Les gonadotrophines jouent un rôle important dans la fertilité humaine et la reproduction. Chez les femmes, la FSH est nécessaire pour la croissance et le développement des follicules dans les ovaires. Les follicules sont de petits sacs ronds qui contiennent les ovocytes. La LH est nécessaire pour libérer les ovocytes matures hors des follicules et des ovaires (c'est-à-dire l'ovulation). Orgalutran inhibe l'action de la GnRH, résultant en une suppression de la libération de LH en particulier.

Utilisation d'Orgalutran
Chez les femmes ayant recours à des techniques médicales d'assistance à la procréation, telles que la fécondation *in vitro* (FIV) et d'autres méthodes, l'ovulation peut parfois avoir lieu trop tôt et entraîner une diminution significative des chances de devenir enceinte. Orgalutran est utilisé pour prévenir le pic prématuré de LH qui est susceptible d'entraîner une libération prématurée des ovocytes.

Dans les études cliniques, Orgalutran a été utilisé en association avec l'hormone folliculo-stimulante recombinante (FSH).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER ORGALUTRAN

N'utilisez jamais Orgalutran
- si vous êtes allergique (hypersensible) au ganirelix ou à l'un des autres composants contenus dans Orgalutran ;
- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) ou à un analogue de la GnRH ;
- si vous présentez une maladie modérée ou sévère, du rein ou du foie ;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Faites attention avec Orgalutran

- si vous avez des prédispositions allergiques, veuillez-en parler à votre médecin. Il décidera en fonction de leur sévérité si une surveillance supplémentaire est nécessaire pendant le traitement. pendant ou à la suite d'une stimulation hormonale des ovaires, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut se développer. Ce syndrome est lié au traitement de stimulation par les gonadotrophines. Veuillez-vous rapporter à la notice du médicament contenant de la gonadotrophine qui vous a été prescrit.
- L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'assistance médicale à la procréation peut être légèrement plus élevée qu'après des conceptions spontanées. Cette incidence légèrement plus élevée semble être liée aux caractéristiques des patientes suivant un traitement pour la fertilité (ex : âge de la femme, caractéristiques du sperme) et à une augmentation de l'incidence des grossesses multiples après des techniques d'assistance médicale à la procréation. L'incidence des malformations congénitales après des techniques d'assistance médicale à la procréation utilisant Orgalutran est comparable à celle rapportée après utilisation d'autres analogues de la GnRH au cours des techniques d'assistance médicale à la procréation.
- Chez les femmes présentant une anomalie des trompes de Fallope, il y a une légère augmentation du risque de grossesse extra-utérine.
- L'efficacité et la sécurité d'Orgalutran n'ont été établies que chez les femmes pesant entre 50 kg et 90 kg. Pour plus d'informations, adressez vous à votre médecin.

Utilisation chez les enfants
Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Orgalutran chez l'enfant.

Utilisation d'autres médicaments
Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement
Orgalutran est indiqué pour une stimulation ovarienne contrôlée dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (AMP). N'utilisez pas Orgalutran pendant la grossesse et l'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Informations importantes concernant certains composants d'Orgalutran
Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par injection, c'est-à-dire sans « sodium ».

3. COMMENT UTILISER ORGALUTRAN

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
Orgalutran est utilisé dans le cadre de traitements d'assistance médicale à la procréation (AMP) y compris les fécondations *in vitro* (FIV).
La stimulation ovarienne par l'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH) peut commencer au 2ème ou au 3ème jour de vos règles. Orgalutran (0,25 mg) doit être injecté juste sous la peau une fois par jour, en commençant le 5ème ou le 6ème jour de l'administration de FSH. En fonction de votre réponse à la FSH, votre médecin peut décider de commencer le traitement un autre jour. Orgalutran et la FSH doivent être administrés approximativement au même moment. Toutefois, les préparations ne doivent pas être mélangées et des sites d'injection différents doivent être utilisés.

Le traitement quotidien par Orgalutran doit être poursuivi jusqu'au jour où un nombre suffisant de follicules de taille adéquate sont présents. La maturation finale des ovocytes contenus dans les follicules peut être induite par administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Le délai

entre deux injections d'Orgalutran, ainsi que celui entre la dernière injection d'Orgalutran et l'injection d'hCG ne doit pas dépasser 30 heures car, dans le cas contraire, une ovulation prématurée (libération des ovocytes) peut survenir. Par conséquent, quand Orgalutran est injecté au cours de la matinée, le traitement avec Orgalutran devra être poursuivi durant toute la période de traitement par la gonadotrophine, y compris le jour de déclenchement de l'ovulation. Quand Orgalutran est injecté au cours de l'après-midi, la dernière injection d'Orgalutran devra être faite dans l'après-midi, la veille du jour de déclenchement de l'ovulation.

Mode d'emploi

Zone d'injection
Orgalutran est fourni en seringues pré-remplies et doit être injecté lentement, juste sous la peau, de préférence dans la cuisse. Examinez la solution avant utilisation. Ne pas l'utiliser si elle contient des particules ou si elle n'est pas limpide. Si vous pratiquez vous-même les injections ou si elles sont faites par votre partenaire, respectez strictement le mode d'emploi ci-dessous.
Ne mélangez Orgalutran avec aucun autre médicament.

Préparation de la zone d'injection
Lavez-vous minutieusement les mains à l'eau et au savon. Nettoyez la zone d'injection avec un désinfectant (par exemple: alcool) afin d'éliminer toutes les bactéries cutanées. Désinfectez sur une zone d'environ 5 cm (2 pouces) autour du point d'injection et laissez sécher le désinfectant pendant au moins une minute avant de pratiquer l'injection.

Introduction de l'aiguille
Retirez le capuchon de l'aiguille. Pincez une large zone de peau entre le pouce et l'index. Introduisez l'aiguille à la base de la peau pincée, selon un angle de 45°C par rapport à la surface de la peau. Changez de point d'injection à chaque injection.

Vérification de la position correcte de l'aiguille
Tirez doucement le piston pour vérifier que l'aiguille est correctement placée. Toute présence de sang dans la seringue signifie que l'extrémité de l'aiguille a pénétré un vaisseau sanguin. Dans ce cas, n'injectez pas Orgalutran, mais retirez la seringue, couvrez le site d'injection d'un coton imbibé de désinfectant et exercez une pression; le saignement doit cesser en une ou deux minutes. N'utilisez plus cette seringue, et jetez-la soigneusement. Recommencez avec une nouvelle seringue.

Injection de la solution
Une fois l'aiguille correctement positionnée, poussez le piston lentement et régulièrement, la solution sera ainsi correctement injectée et les tissus cutanés ne seront pas abimés.

Retrait de la seringue
Retirez rapidement la seringue et exercez une pression sur le point d'injection avec un coton imbibé de désinfectant. N'utilisez la seringue pré-remplie qu'une seule fois.

Si vous avez utilisé plus d'Orgalutran que vous n'auriez dû
Contactez votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Orgalutran
Si vous vous rendez compte que vous avez oublié d'injecter une dose, faites l'injection dès que possible.
N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter.
Si le retard est supérieur à 6 heures (de sorte que l'intervalle entre deux injections dépasse les 30 heures), injectez la dose aussitôt que possible, **et** contactez votre médecin pour qu'il vous conseille.

Si vous arrêtez d'utiliser Orgalutran
N'arrêtez pas le traitement par Orgalutran à moins que cela ne soit conseillé par votre médecin, car cela peut affecter le résultat de votre traitement.

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Orgalutran peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables fréquents (affectant 1 à 10 utilisatrices sur 100) sont des réactions cutanées locales (essentiellement une rougeur, accompagnée ou non de gonflement) au point d'injection. La réaction locale disparaît normalement dans les 4 heures suivant l’administration. Des réactions allergiques pouvant être plus étendues ont été très rarement observées chez moins d’une utilisatrice sur 10 000.

Les effets indésirables peu fréquents (affectant 1 à 10 utilisatrices sur 1000) sont des maux de tête, des nausées et des malaises.

De plus, des effets indésirables connus pour survenir pendant un traitement par hyperstimulation ovarienne contrôlée (par exemple douleurs abdominales, syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), grossesse extra-utérine (lorsque l’embryon se développe en dehors de l’utérus) et fausse-couche (voir la notice patient de la préparation contenant de la FSH avec laquelle vous êtes traitée) ont été rapportés.

Une aggravation d’une éruption cutanée pré-existante (eczéma) a été rapportée chez un sujet après la première dose d’Orgalutran.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ORGALUTRAN

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
Ne pas utiliser Orgalutran après la date de péremption mentionnée sur l’étui et sur l'étiquette après ‘EXP ’.
La date d’expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ne pas congeler.
A conserver dans l’emballage extérieur d’origine, à l’abri de la lumière.

Examinez la seringue avant utilisation. N’utilisez la seringue que si la solution est limpide, ne contient pas de particules et que si son conditionnement n’a pas été endommagé.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l’égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l’environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Orgalutran
- La substance active est le ganirelix (0,25 mg dans 0,5 ml de solution).
- Les autres composants sont l'acide acétique, le mannitol, l'eau pour préparations injectables. Le pH (un indicateur de l’acidité) peut avoir été ajusté avec de l'hydroxyde de sodium et de l’acide acétique.

Qu’est-ce qu’Orgalutran et contenu de l’emballage extérieur
Orgalutran est une solution injectable, aqueuse, limpide et incolore. La solution est stérile, prête à l’emploi et destinée à une administration sous-cutanée.
Orgalutran est disponible en boîtes contenant 1 ou 5 seringues pré-remplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché:
N.V. Organon,
Kloosterstraat 6,
Postbus 20,
5340 BH Oss,
Pays-Bas.

Fabricant:
Organon (Irlande) Ltd,
P.O. Box 2857,
Drynam Road, Swords,
Co. Dublin,
Irlande.

N.V. Organon,
Kloosterstraat 6,
Postbus 20,
5340 BH Oss,
Pays-Bas.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu/.